

WO0132214

**Title:**

**INHIBITORS AGAINST VASCULAR LIPID DEPOSITION CONTAINING  
CHYMASE-INHIBITING SUBSTANCES**

**Abstract:**

Preventive or therapeutic agents for diseases accompanied with vascular function disorders related to deposition of lipid on vessel walls, containing specific chymase inhibitors as the active ingredient. Quinazoline derivatives of general formula (1) are usable as the specific chymase inhibitor. In said formula, A is an aromatic ring.

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 5 月 10 日 (10.05.2001)

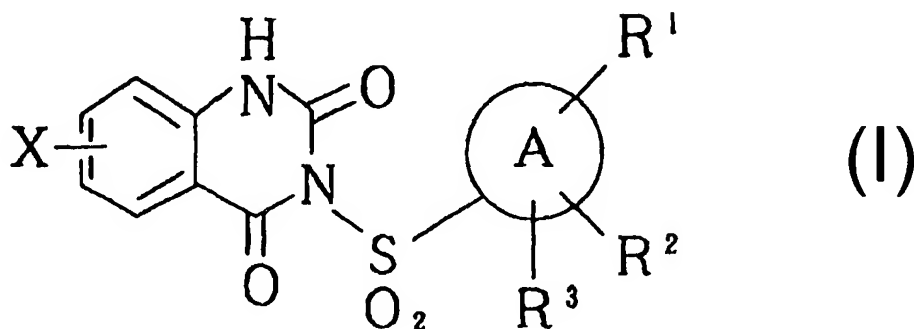
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/32214 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, A61P 9/10, C07D 239/96, 401/12, 413/12, A61K 31/517 (FUKAMI, Harukazu) [JP/JP]; 〒601-8373 京都府京都市南区吉祥院嶋出在家町36 Kyoto (JP). 浦田秀則 (URATA, Hidenori) [JP/JP]; 〒814-0143 福岡県福岡市城南区南片江5丁目18-3 Fukuoka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07706
- (22) 国際出願日: 2000 年 11 月 1 日 (01.11.2000) (74) 代理人: 石田 敬, 外 (ISHIDA, Takashi et al.); 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37 森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, HU, JP, KR, US.
- (30) 優先権データ: 特願平11/311257 1999 年 11 月 1 日 (01.11.1999) JP (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): サントリー株式会社 (SUNTORY LIMITED) [JP/JP]; 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka (JP). 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 深見治一
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INHIBITORS AGAINST VASCULAR LIPID DEPOSITION CONTAINING CHYMASE-INHIBITING SUBSTANCES

(54) 発明の名称: キマーゼ阻害物質を含んで成る血管脂質沈着防止剤



(57) Abstract: Preventive or therapeutic agents for diseases accompanied with vascular function disorders related to deposition of lipid on vessel walls, containing specific chymase inhibitors as the active ingredient. Quinazoline derivatives of general formula (I) are usable as the specific chymase inhibitor. In said formula, A is an aromatic ring.

[続葉有]

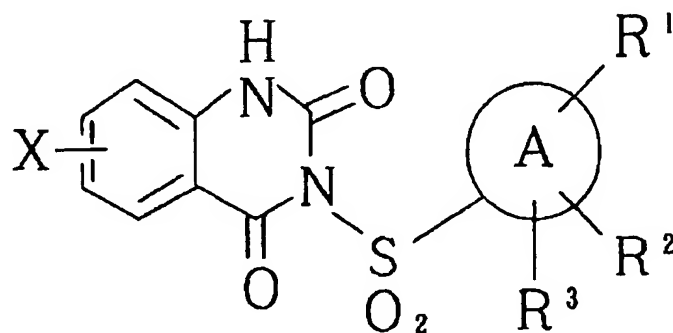
WO 01/32214 A1



## (57) 要約:

キマーゼ阻害剤を有効成分とする血管への脂質沈着が関与する血管機能異常をともなう疾患の予防剤または治療剤を提供する。

キマーゼ阻害剤としては、下式で表されるキナゾリン誘導体が用いられる。



上記式において、環 A は芳香環を表す。

## 明 細 書

キマーゼ阻害物質を含んで成る血管脂質沈着防止剤

## 発明の分野

本発明は、血管の脂質沈着が関与する血管機能異常を伴う疾患の予防または治療薬、血管機能異常を伴う疾患の予防または治療用医薬組成物並びに血管の脂質沈着抑制剤を提供する。

## 背景技術

血管の脂質沈着は、傷害を受けた血管内皮に単球やマクロファージが浸潤し、これらの細胞が酸化された低比重リポタンパク質 (low density lipoprotein; LDL) を過剰に取り込むことにより、コレステロールエステルの油滴を蓄積した泡沫細胞と呼ばれる細胞に変化することが主な作用機序と考えられている (Ross R. Nature 362, 801, 1993)。泡沫細胞は、T細胞や血管平滑筋細胞とともに脂肪線条 (fatty streak) を形成し、各細胞間の相互作用により病的反応が進行し、アテローム性硬化症を含む動脈硬化症などの血管病変が形成されると想定されている。

近年、多くの疫学的な調査から、高脂血症が動脈硬化症の危険因子として位置付けられ、実際に血中のコレステロールやトリグリセリド等の脂質のレベルを調節する薬剤が多く報告されている。例えば、プラバスタチン (Plavastatin) 等の 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A (HMG-CoA) 還元酵素を阻害することによりコレステロールの生合成を抑制する薬剤が広く用いられているが、これらの薬剤は、投与期間中は血中の脂肪レベルを低下させることが出来るが、投与を中止すれば元のレベルに戻ってし

もうという問題や、重症の高コレステロール血症患者ではその効果が十分とは言えない問題、あるいは、血中の脂質レベルの改善が必ずしも延命効果に繋がらないという問題が指摘されている。

またこれらの薬剤には、筋障害や肝機能異常等の副作用が知られているほか、ユビキノンやドリコールのような生体にとって必須な成分の生合成が阻害される可能性があり、生体への悪影響が懸念されている。高脂血症治療薬としては他に、クロフィブラート (Cofibrate) 等の血管内リポタンパク代謝に影響を及ぼす薬剤、ニコモール (Nicomol) やコレスチラミン (Colestyramine) 等のコレステロールの腸管からの吸収を抑える薬剤等があるが、いずれも効果と副作用という点で十分満足するものとは言い難いのが現状であり、効能及び安全性の面から、さらに優れた薬剤の開発が求められている。

一方、キマーゼは、おもにマスト細胞内顆粒成分として、皮膚、心臓、血管壁、腸管等の組織に広く存在しているセリンプロテアーゼの1つである (Mast Cell Proteases in Immunology and Biology; Caughey, G.H., Ed; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1995)。キマーゼはアンジオテンシン I からアンジオテンシン II への変換において、アンジオテンシン変換酵素によらない生成過程に関与することが知られている。

さらにヒトのアテローム性動脈硬化症もしくは動脈瘤の大動脈で、アテローム性動脈硬化症のない大動脈と比較して有意に高レベルのキマーゼ依存性アンジオテンシン II (Ang II) 形成活性が認められたこと (M. Ihara, et al., Hypertension 32, 514-20, 1998) や、高コレステロール食を6ヶ月間与えたサルの大動脈においてキマーゼの mRNA 発現が増加していること (S. Takai, et al., FEB S Lett 412, 86-90, 1997) が報告されている。

また、低比重リポタンパク質はキマーゼによって限定分解されることによりマスト細胞の顆粒に結合し、その結果、マクロファージに取り込まれ易くなることが示されている (Mast Cell Proteases in Immunology and Biology; Caughey, G.H., Ed; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1995)。これらの臨床的所見ならびに実験結果は、アテローム形成における血管内キマーゼの関与を示唆するものの、キマーゼの生体内での作用は未だ解明されておらず、病態との関係は研究の緒についたばかりである。そして、キマーゼの活性を阻害する物質の探索が、キマーゼの生理作用の解明を伴って、近年行われている。

キマーゼ阻害剤としては、例えば、成書 (Protease Inhibitors; Barrett et al., Eds; Elsevier Science B.V.: Amsterdam, 1996) で示されている低分子キマーゼ阻害剤、ペプチド性阻害剤として報告されている  $\alpha$ -ケト酸誘導体 (WO 93-25574 号公報、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 6738)、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ  $\beta$ -ケト酸誘導体 (特開平 9-124691 号公報) トリペプチド阻害剤 (WO 93-03625 号公報)、リン酸誘導体 (Oleksyszyn et al., Biochemistry 30, 485, 1991)、ペプチド様阻害剤として、トリフルオロメチルケトン誘導体 (WO 96-33974 号公報、特開平 10-53579 号公報)、アセトアミド誘導体 (特開平 10-7661 号公報、特開平 10-53579 号公報、特開平 11-246437 号公報、WO 99-41277 号公報、WO 98-18794 号公報、WO 96-39373 号公報)、非ペプチド性阻害剤として、トリアジン誘導体 (特開平 8-208654 号公報、特開平 10-245384 号公報)、フェノールエステル誘導体 (特開平 10-87567 号公報)、セフェム誘導体 (特開平 10-87493 号公報)、イソオキサゾール誘導体 (特開

平 1 1 - 1 4 7 9 号公報)、イミダゾリジン誘導体(WO 9 6 - 0 4 2 4 8 号公報)、ヒダントイン誘導体(特開平 9 - 3 1 0 6 1 号公報)、キナゾリン誘導体(WO 9 7 - 1 1 9 4 1 号公報)などが報告されているが、未だキマーゼの活性阻害を治療戦略として満足する薬剤や治療法は確立されていない。

#### 発明の開示

本発明は、血管の脂質沈着が関与する血管機能異常を伴う疾患に対し、その病態の進展を抑制し、諸合併症の進展を防止して、患者の日常生活の質を高めるべく、副作用がなく安全な予防または治療薬を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決するために、鋭意研究した結果、高コレステロール食で誘発される動脈の脂質沈着動物モデルを構築し、驚くべきことにキマーゼ阻害剤が血管の脂質沈着を抑制し、血管機能異常を改善するとの知見を得て、キマーゼ活性と脂質沈着との関係を解明して、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、キマーゼ阻害剤を有効成分とする血管の脂質沈着が関与する血管機能異常を伴う疾患の予防または治療薬に関する。

また、本発明は、キマーゼ阻害剤が、血管の脂質沈着を抑制する量で配合されてなる血管機能異常を伴う疾患の予防または治療用医薬組成物に関する。

さらにまた、本発明はキマーゼ阻害剤を有効成分とする血管の脂質沈着抑制剤に関する。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、普通食を供与されたハムスター(NC)に比べて高コレ

ステロール食を供与されたハムスター（HC）において動脈における脂質沈着が増加し、この脂質沈着が本発明のキマーゼ阻害剤の投与（HC＋化合物18）により低下したことを示すグラフである。

図2は、実施例3の大動脈脂質沈着モデルにおける、高コレステロール食を供与した場合の、血漿総コレステロールおよびLDLコレステロールのレベルとキマーゼ様活性レベルとの相関関係を示すグラフである。

図3は、ヒトキマーゼを過剰発現させたトランスジェニック（Tg）マウスにおいてキマーゼ様活性が対照マウスに比較して増加していることを示すグラフである。

図4は、ヒトキマーゼTgマウスに高コレステロール食を供与した時に、対照マウスに高コレステロール食を供与した場合に比較し、動脈における脂質沈着が有意に高値であったことを示すグラフである。

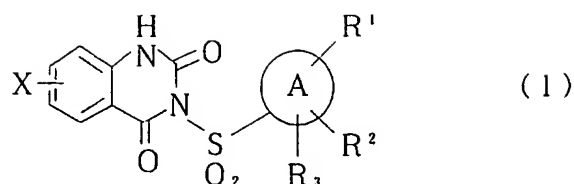
#### 発明の実施の形態

本明細書において、血管の脂質沈着が関与する血管機能異常を伴う疾患とは、血管の脂質沈着が原因となって血管機能異常が起こることによって発症する疾患、血管の脂質沈着が血管機能異常を起こすことで症状を悪化させる疾患、血管の脂質沈着が血管機能異常を起こすことで治癒を遅らせる疾患等を含む。例えば、動脈硬化症、不安定狭心症や急性心筋梗塞等の心臓急性冠症候群、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、アテローム性脳動脈硬化症、脳梗塞、間欠性跛行、下肢の壊疽、腎血管性高血圧症、腎動脈瘤、腎梗塞において血管の脂質沈着が関与して血管機能異常が起こる場合が挙げられる。

本発明に用いることのできるキマーゼ阻害剤は、当業者であれば



実施できる方法を用いることによって、キマーゼの活性に対して阻害を示すことができる物質として選択できる。選択方法としては、後記実施例 1 の方法が挙げられる。このようにして得られる化合物には、これまでにキマーゼ阻害剤として報告されている公知の化合物、例えば、成書 (Protease Inhibitors; Barrett et al., Eds; Elsevier Science B.V.: Amsterdam, 1996) で示されている低分子キマーゼ阻害剤、ペプチド性阻害剤として報告されている  $\alpha$ -ケト酸誘導体 (WO 93-25574 号公報、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 6738)、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ  $\beta$ -ケト酸誘導体 (特開平 9-124691 号公報) トリペプチド阻害剤 (WO 93-03625 号公報)、リン酸誘導体 (Oleksyszyn et al., Biochemistry 30, 485, 1991)、ペプチド様阻害剤として、トリフルオロメチルケトン誘導体 (WO 96-33974 号公報、特開平 10-53579 号公報)、アセトアミド誘導体 (特開平 10-7661 号公報、特開平 10-53579 号公報、特開平 11-246437 号公報、WO 99-41277 号公報、WO 98-18794 号公報、WO 96-39373 号公報)、非ペプチド性阻害剤として、トリアジン誘導体 (特開平 8-208654 号公報、特開平 10-245384 号公報)、フェノールエステル誘導体 (特開平 10-87567 号公報)、セフェム誘導体 (特開平 10-87493 号公報)、イソオキサゾール誘導体 (特開平 11-1479 号公報)、イミダゾリジン誘導体 (WO 96-04248 号公報)、ヒダントイン誘導体 (特開平 9-31061 号公報)、キナゾリン誘導体 (WO 97-11941 号公報) などが含まれるが、好ましいキマーゼ阻害剤の代表的例として、次の式 (I) :



(式中、環 A はアリール環を示し、

$R^1$  は水酸基、アミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 7～10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換された炭素数 1～4 の低級アルキル基またはカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 2～4 の低級アルキレン基を示し、

$R^2$  および  $R^3$  は同一であるかまたは異り、水素、置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アミノ基、置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基、置換されていてもよい炭素数 7～10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳

香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基またはカルボン酸基を示すか、または、

環 A がベンゼン環の場合、 $R^1$  と  $R^2$  はその置換するベンゼン環と一緒に、カルボン酸で置換されていてもよい縮合ヘテロ環を形成していてもよく、該縮合ヘテロ環上の炭素原子は、カルボニル基を形成していてもよく、このとき  $R^3$  は前記と同じものを示し、

X は水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはニトロ基を示す)

で表される化合物及びその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

一般式 (1) において環 A で示されるアリール環の好ましい例としては、ベンゼン環、ナフタレン環が例示される。

$R^1$  で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 7～12 の低級アラルキルアミノ基の好ましい例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基、カルボキシプロピルアミノ基、カルボキシブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、フェニルプロピルアミノ基、フェニルブチルアミノ基、カルボキシベンジルアミノ基、カルボキシフェネチルアミノ基、カルボキシフェニルプロピルアミノ基、カルボキシフェニルブチルアミノ基等が例示される。

R' で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基の好ましい例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ナフトイルアミノ基、ピリジンカルボニルアミノ基、ピロールカルボニルアミノ基、カルボキシアセチルアミノ基、カルボキシプロピオニルアミノ基、カルボキシブチリルアミノ基、カルボキシベンゾイルアミノ基、カルボキシナフトイルアミノ基、カルボキシピリジンカルボニルアミノ基、カルボキシピロールカルボニルアミノ基等が例示される。

R' で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基の好ましい例としては、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、ブタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基、ピリジンスルホニルアミノ基、ピロールスルホニルアミノ基、カルボキシメタンスルホニルアミノ基、カルボキシエタンスルホニルアミノ基、カルボキシプロパンスルホニルアミノ基、カルボキシブタンスルホニルアミノ基、カルボキシベンゼンスルホニルアミノ基、カルボキシナフタレンスルホニルアミノ基、カルボキシピリジンスルホニルアミノ基、カルボキシピロールスルホニルアミノ基等が例示される。

R' で示されるカルボン酸基で置換された炭素数 1 ～ 4 の低級ア

ルキル基の好ましい例としては酢酸基、プロピオン酸基、酪酸基、吉草酸等が例示される。R<sup>1</sup>で示されるカルボン酸基で置換された炭素数2～4の低級アルキレン基の好ましい例としてはアクリル酸基、クロトン酸基等が例示される。

R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> で示される置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびn-ブチル基等の直鎖のアルキル基、およびイソプロピル基、sec-ブチル基、およびtert-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、炭素数1～4の低級アルキル基の置換基の好ましい例としては、カルボン酸基、フッ素、塩素などのハロゲン原子、炭素数1～4の低級アルコキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基等が例示される。R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。

R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> で示される炭素数1～4の低級アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、およびn-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示される。

R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> で示される置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキルアミノ基の好ましい例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が例示され、炭素数1～4の低級アルキルアミノ基の置換基の好ましい例としては、カルボン酸基、フッ素、塩素などのハロゲン原子、炭素数1～4の低級アルコキシ基などが例示される。

R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> で示される置換されていてもよい炭素数7～12

の低級アラルキルアミノ基の好ましい例としては、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、フェニルプロピルアミノ基、フェニルブチルアミノ基等が例示され、アラルキルアミノ基の置換基の好ましい例としてはカルボン酸基、フッ素、塩素などのハロゲン原子、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基などが例示される。

$R^2$  または  $R^3$  で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基の好ましい例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ナフトイルアミノ基、ピリジンカルボニルアミノ基、ピロールカルボニルアミノ基、カルボキシアセチルアミノ基、カルボキシプロピオニルアミノ基、カルボキシブチリルアミノ基、カルボキシベンゾイルアミノ基、カルボキシナフトイルアミノ基、カルボキシピリジンカルボニルアミノ基、カルボキシピロールカルボニルアミノ基等が例示される。

$R^2$  または  $R^3$  で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基の好ましい例としては、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基、ピリジンスルホニルアミノ基、ピロールスルホニルアミノ基、カルボキシメタンスルホニルアミノ基、カルボキシエタンスルホニルアミノ基、カルボキシプロパン

スルホニルアミノ基、カルボキシベンゼンスルホニルアミノ基、カルボキシナフタレンスルホニルアミノ基、カルボキシピリジンスルホニルアミノ基、カルボキシピロールスルホニルアミノ基等が例示される。

環Aがベンゼン環の場合に、 $R^1$ と $R^2$ がその置換するベンゼン環と一緒に形成する、カルボン酸で置換されていてもよく、環上の炭素原子がカルボニル基を形成していてもよい縮合ヘテロ環の好ましい例としては、テトラヒドロキノリン環およびベンゾオキサジン環が挙げられ、具体的には、テトラヒドロキノリン、ベンゾオキサジン、キノキサリン、ベンゾジオキサン、カルボキシテトラヒドロキノリン、カルボキシベンゾオキサジン、カルボキシキノキサリン、カルボキシベンゾジオキサン等が例示される。

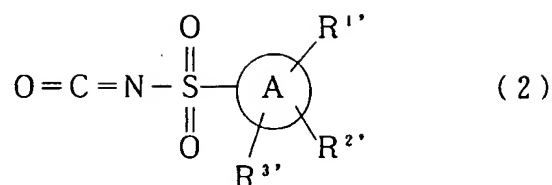
Xで示される炭素数1～4の低級アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および*n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基、およびイソプロピル基、*sec*-ブチル基、および*tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。Xで示される炭素数1～4の低級アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、および*n*-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示される。Xで示されるハロゲン原子の好ましい例としてはフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が例示される。

また、薬理学的に許容される塩の例としては、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、および硝酸塩等の酸付加塩、ナトリウム塩およびカリウム塩等のアルカリ金属塩が例示される。

本発明の式(1)で表されるキナゾリン誘導体は、例えば、以下に示す合成法(A)または(B)に従って合成することができる。

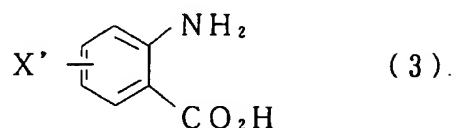
合成法 (A)

式 (2)



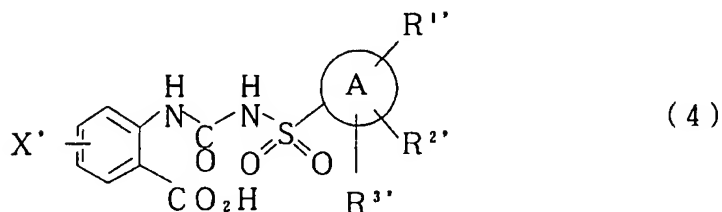
(式中、環Aは前記と同じであり、 $\text{R}^{1'}$  は保護基で保護されていてもよい $\text{R}^1$ を示し、 $\text{R}^{2'}$  は保護基で保護されていてもよい $\text{R}^2$ を示し、 $\text{R}^{3'}$  は保護基で保護されていてもよい $\text{R}^3$ を示し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および $\text{R}^3$  は前記と同じものを示す。)で表される化合物に

式 (3)



(式中 $\text{X}'$  は保護基で保護されていてもよい $\text{X}$ を示し、 $\text{X}$ は前記と同じものを示す)で表されるアントラニル酸誘導体を、例えば特開平6-199839号公報に記載されている方法を用いて反応させて

式 (4)



(式中環A、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$  および $\text{X}'$  は前記と同じものを示す)で表されるスルホニルウレア誘導体を得、縮合剤例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール(以下CDIと略す)を用い



てキナゾリン環を閉環させ、必要に応じ、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  または X の保護基を脱保護して合成する。本反応において、 $R^1$ 、 $R^2$  または  $R^3$  が、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボン酸基を含む基を示す場合、 $R^1$ 、 $R^2$  または  $R^3$  は必要に応じてベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アリル基、*t*-ブチル基などの保護基で保護されていてもよい。また、X が水酸基またはアミノ基を示す場合、必要に応じてベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アリル基、*t*-ブチル基などの保護基で保護されていてもよい。

本反応に用いる式 (2) で表される化合物としては、市販、または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、ヨーロッパ特許 0 2 6 9 1 4 1 号明細書に記載の合成法により、対応するスルホンアミド誘導体からクロロスルホニルイソシアネートを用いて合成できるものを用いることができる。例えば、3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニルイソシアネート、4-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニルイソシアネート、4-アリルオキシベンゼンスルホニルイソシアネート等を用いることができる。

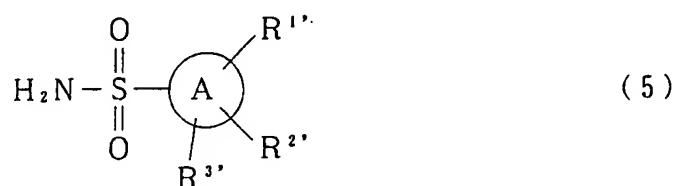
本反応に用いる式 (3) で表されるアントラニル酸誘導体としては、市販または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができる。例えば、アントラニル酸、4-クロロアントラニル酸、4-メトキシアントラニル酸、5-クロロアントラニル酸、4-ヒドロキシアントラニル酸等を用いることができる。

式 (4) で表されるスルホニルウレア誘導体からキナゾリン環を閉環させる反応は、非プロトン性の溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、あるいはジメチルホルムアミド等を用いて、 $-50^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$

℃の温度で、好ましくは−20℃～室温で行うことができる。また、閉環反応には通常の脱水縮合剤、例えばCDI、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、および類縁カルボジイミド化合物、混合酸無水物等を用いることができる。脱保護反応は通常、酸またはアルカリによる加水分解、還元および酸化等、適宜常法を選択して用いることができる。

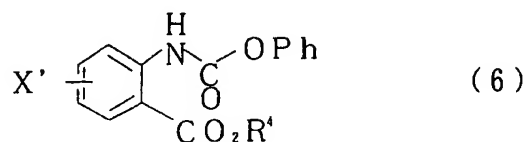
### 合成法(B)

式(5)



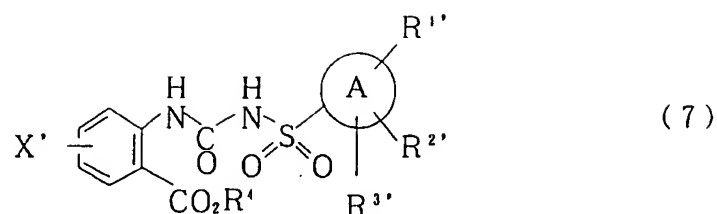
(式中環A、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>およびR<sup>3'</sup>は前記と同じものを示す)で表される化合物と

式(6)



(式中X'は前記と同じものを示し、Phはフェニル基を示し、R'はカルボキシル基の保護基を示し、具体的には加水分解あるいは水素化分解によって脱離しうる基であり、カルボキシル基と一緒になってエステル基を形成しうる基、例えば、メチル基、エチル基、あるいはベンジル基を示す)で表されるアントラニル酸誘導体を、例えば1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(以下DBUと略す)を用いて縮合させて、

式(7)



(式中、環A、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$  および  $X'$  は前記と同じものを示す)を得、アルカリで加水分解、あるいは水素化分解によって、式(4)で示される対応するカルボン酸へと導き、次いで合成法(A)と同様にキナゾリン環を閉環させ、必要に応じ、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $X$  の保護基を脱保護することにより合成することができる。本反応において、 $R^1$ 、 $R^2$  または  $R^3$  が、ヒドロキシ基、アミノ基またはカルボン酸基を含む基を示す場合、 $R^1$ 、 $R^2$  または  $R^3$  は必要に応じてベンジルオキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アリル基、 $t$ -ブチル基などの保護基で保護されていてもよい。また、 $X$  が、水酸基またはアミノ基を示す場合、必要に応じてベンジルオキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アリル基、 $t$ -ブチル基などの保護基で保護されていてもよい。

本反応に用いる式(5)で表される化合物としては、市販、または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、2-アミノベンゼンスルホンアミド、3-アミノベンゼンスルホンアミド、4-アミノベンゼンスルホンアミド、(±)-2-(4-アミノスルホンイルフェニル)酪酸、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-クロロベンゼンスルホンアミド、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロベンゼンスルホンアミド、4-アミノ-3,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルベンゼンスルホンアミド、4- $t$ -ブトキシ

カルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミド、4-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、3-アセタミド-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、3-(3-アミノスルホニル)フェニルアクリル酸 tert-ブチルエステル、3-アミノ-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホンアミド、3-カルボキシ-4-ヒドロキシ-2-ナフタレンスルホンアミド、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミド、(±)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソ-1H, 3H-キノリン-7-スルホンアミド、(±)-2-tert-ブトキシカルボニル-3-オキソ-1, 4-ベンゾオキサジン-6-スルホンアミド等を用いることができる。

本反応で用いる式(6)で表されるアントラニル酸誘導体としては、市販、または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル、5-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、5-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、5-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル、4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル、4-

ヒドロキシー-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、4-ヒドロキシー-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、4-ヒドロキシー-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル等を用いることができる。

式(5)で表される化合物と式(6)で表されるアントラニル酸誘導体とを縮合させて式(7)で表されるスルホニルウレア誘導体を得る反応は、非プロトン系の溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、あるいはジメチルホルムアミド等を用いて、 $-50^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim$ 室温で行うことができる。また、縮合反応に用いる塩基としてはDBU等の有機強塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、あるいは水素化ナトリウム等の金属塩基が使用できる。

得られた式(7)で表されるスルホニルウレア誘導体をアルカリ加水分解、あるいは水素化分解して式(4)で表されるスルホニルウレア誘導体を得る反応においては、通常のエステルの加水分解条件、水素化分解条件を用いることができる。

なお、上記反応は反応に関与しない官能基を保護して行うことができ、保護基の種類に応じて、化学還元等の通常の脱保護反応を用いて脱保護され、例えば、保護基が $t$ -ブチル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基である場合はトリフルオロ酢酸を用いて、アリルである場合はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等のパラジウム触媒を用いて行うことができる。

式(1)で $R^1$ がカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1~4の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸で

アシル化されたアミノ基を示す化合物は、式（１）で $R^1$ がアミノ基を示す化合物と、カルボン酸、カルボン酸塩化物、カルボン酸無水物を用いて、通常の方法でアシル化することによって得ることができる。

式（１）で $R^1$ がカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数１～４の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基を示す化合物は、式（１）で $R^1$ がアミノ基を示す化合物と、スルホン酸、スルホン酸塩化物を用いて、通常の方法でスルホニル化することによって得ることができる。

上記工程によって得られた化合物は、再結晶やカラムクロマトグラフィーなどの通常の精製方法によって精製することができる。

また、必要に応じて、上記工程によって得られた式（１）の化合物をそれぞれ種々の酸または塩基と反応させることにより、塩に変換することができる。式（１）の化合物を塩に変換するために用いることができる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸のような無機酸およびメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、酢酸、アジピン酸、パルミチン酸、タンニン酸のような有機酸が挙げられる。

式（１）の化合物を塩に変換するために用いることができる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、および水酸化カリウムなどが挙げられる。

また、式（１）の化合物には、不斉中心を有するものも含まれており、それぞれラセミ体から１またはそれ以上の方法によって一方

の光学活性体を単離することができる。例えば、

(1) 光学活性カラムによる方法

(2) 光学活性な酸または塩基によって塩に変換し、再結晶する方法

(3) 上記(1)および(2)を組み合わせる方法

などを用いることができる。

そしてこれらの化合物は、後記実施例4の方法によって、血管の脂質沈着に対する抑制作用の評価が可能である。

本発明に係る化合物を血管の脂質沈着が関与する疾患の予防・治療剤、血管機能異常を伴う疾患の予防または治療用医薬組成物あるいは血管の脂質沈着抑制剤として使用する場合、例えば、本発明の化合物を1種類、もしくは2種類以上を配合して、常法に従って投与法に応じた剤形に製剤して用いればよい。例えば、経口投与には、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、ドライシロップ剤等の剤形が例示され、非経口投与には、注射剤の他、座薬、膣座薬等の座剤、噴霧剤等の経鼻投与剤、軟膏、経皮吸収性テープ等の経皮吸収剤が例示される。

本発明の化合物の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症の有無等によって異なり、また製剤によっても異なるが、経口投与の場合は、有効成分として、通常成人一人当たり1～1000mg、非経口投与の場合は、経口投与の場合の10分の1量～2分の1量を投与すればよい。これらの投与量は、患者の年齢、症状等により適宜増減することが可能である。

本発明において、キマーゼ阻害剤は単独で、そのまま他の有効成分と配合せずに投与することもできるが、適用疾患、症状、合併症等を考慮して、他の有効成分を配合して医薬製剤として投与することもできる。また、これらの他の有効成分との併用も可能である。

上記他の有効成分の使用量は特に限定されないが、単独での効果発現最少量、副作用発現、等を考慮して、決定される。

治療にあたり、キマーゼ阻害剤を単独で有効成分として含む製剤および他の有効成分とともに含む製剤、併用療法の選択は、患者の年齢、症状等に応じて医師により適宜選択される。

本発明の化合物の毒性は低く、5週齢の雄性マウスに対する経口投与後24時間での急性毒性値LD<sub>50</sub>は、1g/kg以上であった。この値は予想される臨床用量の50倍以上であり、これらの化合物の安全性は高いと判断される。

#### 実施例

以下、実施例に基づいて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものではないことは言うまでもない。

#### 製造例1：7-クロロ-3-(3-ヒドロキシベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物1)の合成：

合成法(B)に従い、938mg(5.42mmol)の3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを40mlのテトラヒドロフランに溶解し、892μl(5.96mmol)の1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(以下DBUと略す)を滴下した。反応液を室温で15分攪拌した後、1.66g(5.42mmol)の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルを加えて室温で一晩攪拌した。反応液に過剰の水を注いだ後、塩酸酸性として酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0%~5%メタノール/ジクロロメタン)で精製して1.



2.3 g (収率 5.9%) の 4-クロロ-2- { [ (3-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸メチル (性状: 無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 3.91 (3H, s), 7.02 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.34 (1H, t), 7.57 (2H, m), 7.89 (1H, d), 8.38 (1H, d), 10.94 (1H, s)) を得た。続いて得られた 1.23 g (3.2 mmol) のスルホニルウレア体を 20 ml のメタノールに溶解し、10 ml の 2N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。反応液を室温で 15 分攪拌した後、過剰の水を加えてから塩酸酸性とした。攪拌して析出した結晶を濾取して乾燥し、992 mg のカルボン酸体の粗生成物を得た。

得られた粗生成物を 50 ml のテトラヒドロフラン (以下 THF と略す) に溶解し、氷冷下で 434 mg (2.68 mmol) の CDI を加え、30 分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2) で精製して 230 mg (収率 20%: 2 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.12 (2H, s), 7.24 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.58 (2H, s), 7.85 (1H, d), 10.28 (1H, s), 11.63 (1H, s).

製造例 2: 3- (2-アミノベンゼンスルホニル) -7-クロロ-2,4- (1H, 3H) -キナゾリンジオン (化合物 2) の合成:

2.7 g (15.7 mmol) の 2-アミノベンゼンスルホンアミドと 4.8 g (15.7 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例 1 と同様にして 3.2 g (収率 5.8%: 3 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 6.46 (2H, s), 6.

6.5 (1H, t), 6.81 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.86 (1H, d).

製造例 3 : 7-クロロ-3-(2-メチルスルホニルアミノベンゼン  
スルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジ  
オン (化合物 3) の合成 :

22 mg (0.06 mmol) の化合物 2 を 200  $\mu$ l のピリジンに溶解し、11.6  $\mu$ l (0.15 mmol) のメタンサルホニルクロライドを滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に過剰の水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルから結晶化して 16 mg (0.04 mmol) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.61 (3H, s), 7.10 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.82-7.90 (4H, m), 8.34 (1H, d), 11.70 (1H, s).

製造例 4 : 3-(4-アミノベンゼンスルホニル)-7-クロロ-  
2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 4)  
の合成 :

2.7 g (15.7 mmol) の 4-アミノベンゼンスルホンアミドと 4.8 g (15.7 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例 1 と同様にして 7.9 g (収率 94%) の 2-{[(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)カルボニル]アミノ}-4-クロロ安息香酸メチルを得た。性状：無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.59 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.45 (2H, d), 6.83 (1H, dd), 7.41 (2H, d), 7.81 (1H, d), 8.66 (1H, d), 9.64 (1H, s).

続いて得られた 7.9 g (14.8 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 4.3 g (収率 83% : 2 工程) の標題化合物を得

た。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR（ $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ）：6.39(2H, s), 6.63(2H, d), 7.09(1H, s), 7.22(1H, d), 7.76(2H, d), 7.83(1H, d), 11.51(1H, s).

製造例 5：3-（3-カルボキシメチルベンゼンスルホニル）-7-クロロ-2, 4（1H, 3H）-キナゾリンジオン（化合物 5）の合成：

合成法（A）に従い、100 mlの無水THFに3.27 g（11.6 mmol）の3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニルイソシアナートを溶解した後、1.98 g（11.5 mmol）の4-クロロアントラニル酸を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を氷水で冷却して、1.87 g（11.5 mmol）のCDIを加えて氷冷下で30分攪拌した。反応液に過剰の水を注いで酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して粗生成物とし、少量の酢酸エチルで結晶化して2.0 g（収率40%）の3-（3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニル）-7-クロロ-2, 4（1H, 3H）-キナゾリンジオンとした。

得られた上記アリル体を100 mlのギ酸-THF（1：9）混合液に溶解して700 mgのトリフェニルホスフィンを加えた。反応容器を遮光して反応系内を窒素で置換し、700 mgのテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）を加えて遮光下、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた固体を塩化メチレンで洗浄して1.47 g（収率81%）の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR（ $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ）：3.76(2H, s), 7.13(1H, s), 7.24(1H, d), 7.61-7.69(2H, m), 7.86(1H, d), 8.05(2H, s), 12.50(1H, br).

製造例 6：3-（4-カルボキシメチルベンゼンスルホニル）-7-クロロ-2, 4（1H, 3H）-キナゾリンジオン（

化合物 6) の合成 :

1. 10 g (3.95 mmol) の 4-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニルイソシアナートと 678 mg (3.95 mmol) の 4-クロロアントラニル酸から、製造例 5 と同様に 657 mg (収率 38%) の 3-(4-アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオンを得、このうち 538 mg (1.24 mmol) から同様に 342 mg の標題化合物 (収率 70%) を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 3.75(2H, s), 7.13(1H, s), 7.23(1H, d), 7.61-7.69(2H, m), 7.86(1H, d), 8.05(2H, s), 12.07(2H, br).

製造例 7: (±)-2-{4-[(7-クロロ-2,4-(1H, 3H)-キナゾリン-3-イル)スルホニル]フェニル}

酪酸 (化合物 7) の合成 :

1. 02 g (3.41 mmol) の (±)-2-(4-アミノスルホニルフェニル)酪酸 tert-ブチルと 1.04 g (3.41 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例 1 と同様に 1.46 g (収率 84%) の 2-[(4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)プロピル]ベンゼンスルホニルアミノ)カルボニル)アミノ]-4-クロロ安息香酸メチル (性状: 無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>): 0.89(3H, t), 1.38(9H, s), 1.69-1.76(1H, m), 2.03-2.10(1H, m), 3.42(1H, t), 3.94(3H, s), 7.04(1H, d), 7.47(2H, d), 7.93(1H, d), 8.01(2H, d), 8.45(1H, br), 11.04(1H, br)) を得た。続いて 4.3 ml (8.6 mmol) の 2N 水酸化ナトリウムを用いて同様にカルボン酸 1.43 g とし、463 mg (2.86 mmol) の CDI を用いて 970 mg (収率 71% : 2工程) の (±)-2-{4-[(7-クロロ-2,4-(1

H, 3 H) - キナゾリン - 3 - イル) スルホニル] フェニル} 酪酸  
t-ブチルエステルを得た。

さらに得られたブチルエステル体を 5 ml のジクロロメタンに溶解し、5 ml のトリフルオロ酢酸を加えて室温で 40 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た粗生成物を少量のジエチルエーテルで洗浄し 820 mg の標題化合物を得た (収率 96%)。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ )：0.84 (3H, t), 1.67-1.75 (1H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 3.62 (1H, t), 7.11 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.61 (2H, d), 7.86 (1H, d), 8.13 (2H, d), 11.62 (1H, s)。

製造例 8：3 - (3 - アミノ - 4 - クロロベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン  
(化合物 8) の合成：

1.0 g (2.93 mmol) の 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - クロロベンゼンスルホンアミドと 1.18 g (2.93 mmol) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 1 と同様にして 1.43 g (収率 78%) の 2 - { [(3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - クロロベンゼンスルホニルアミノ) カルボニル] アミノ} - 4 - クロロ安息香酸ベンジルエステル (性状：無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ )：5.19 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.21 (1H, dd), 7.34-7.48 (10H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.30 (1H, d), 9.53 (1H, s), 10.30 (1H, s)) を得た。

このうち 1.38 g (2.20 mmol) を 50 ml の THF に溶解し、200 mg のパラジウム - 炭素 (10%) を加え、水素気流下で 2 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過してパラジウム - 炭素を除去し、ろ液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を 50 ml の THF に溶解し、氷冷下 356 mg (2.20 mmol) の CDI を加

え、製造例 1 と同様にして 560 mg (収率 66% : 2 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 6.00 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.26 (2H, t), 7.48 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.86 (1H, d), 11.76 (1H, br).

製造例 9 : 3 - ( 4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロベンゼンスルホニル ) - 7 - クロロ - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - キナゾリンジオン ( 化合物 9 ) の合成 :

1.06 g (4.40 mmol) の 4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロベンゼンスルホンアミドと 1.34 g (4.40 mmol) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例 1 と同様にして 905 mg (収率 44%) の 2 - { [ ( 4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ ) カルボニル ] アミノ } - 4 - クロロ安息香酸メチル (性状：無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.87 (3H, s), 6.59 (2H, br), 7.22 (1H, dd), 7.72 (2H, s), 7.93 (1H, d), 8.24 (1H, d), 10.17 (1H, s)) を得た。

続いて得られた 905 mg (2.0 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 660 mg (収率 82% : 2 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 6.80 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.92 (2H, s), 11.63 (1H, br).

製造例 10 : 3 - ( 3 - アミノ - 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 7 - クロロ - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - キナゾリンジオン ( 化合物 10 ) の合成 :

960 mg (3.00 mmol) の 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミドと 1.14 g (3.00 mmol) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 8 と同様にして 1.14 g (収率 62

%) の 2 - { [ ( 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルベンゼンスルホンイルアミノ ) カルボニル ] アミノ } - 4 - クロロ安息香酸ベンジルエステル ( 性状 : 無色アモルファス、P M R (  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$  ) : 2.30 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.20 (1H, dd), 7.33-7.48 (11H, m), 7.63 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.27 (1H, s), 10.30 (1H, s), 12.20 (1H, br)) を得た。

続いて得られた 1.14 g ( 1.87 mmol ) のスルホンイルウレア体から同様にして 190 mg ( 収率 27% : 2 工程 ) の標題化合物を得た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C ( 分解 ), P M R (  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$  ) : 2.12 (3H, s), 5.47 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.16-7.25 (3H, m), 7.38 (1H, s), 7.85 (1H, d), 11.58 (1H, s)。

製造例 11 : 3 - [ ( 3 - カルボキシメチルアミノフェニル ) スルホンイル ] - 7 - クロロ - 2, 4 ( 1 H, 3 H ) - キナゾリンジオン ( 化合物 11 ) の合成 :

1.62 g ( 5.65 mmol ) の 3 - t - ブトキシカルボニルメチルアミノベンゼンスルホンアミドと 1.73 g ( 5.65 mmol ) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例 7 と同様にして 209 mg ( 収率 9% : 4 工程 ) の標題化合物を得た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C ( 分解 ), P M R (  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$  ) : 3.86 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.30-7.38 (3H, m), 7.86 (1H, d), 11.61 (1H, br)。

製造例 12 : 3 - ( 3 - アミノベンゼンスルホンイル ) - 7 - クロロ - 2, 4 ( 1 H, 3 H ) - キナゾリンジオン ( 化合物 12 ) の合成 :

3.5 g ( 12.9 mmol ) の 3 - t - ブトキシカルボニルアミノベンゼンスルホンアミドと 3.9 g ( 12.8 mmol ) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例

7と同様にして2.2g(収率49%;4工程)の標題化合物を得た。性状:無色結晶,融点:>200℃(分解),PMR( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 5.72(2H, s), 6.87(1H, d), 7.12(1H, s), 7.23-7.27(2H, m), 7.33(1H, s), 7.86(1H, d), 11.61(1H, s)。

製造例13: 2-(3-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]フェニルアミノカルボニル}プロピオン酸(化合物13)の合成:

100mg(0.28mmol)の化合物12を5mlのTHFに溶解し、100mg(1.0mmol)の無水コハク酸を加えて3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して得られた粗生成物を酢酸エチル-ジエチルエーテルで結晶化して120mg(収率96%)の標題化合物を得た。性状:無色結晶,融点:187-188℃,PMR( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 2.54(2H, d), 2.59(2H, d), 7.12(1H, s), 7.24(1H, d), 7.59(1H, t), 7.80(1H, d), 7.86(1H, d), 7.96(1H, d), 8.41(1H, s), 10.40(1H, s), 11.63(1H, br), 12.10(1H, br)。

製造例14: 3-(3-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]フェニル)アクリル酸(化合物14)の合成:

1.54g(5.44mmol)の3-(3-アミノスルホニル)フェニルアクリル酸 t-ブチルエステルと1.66g(5.44mmol)の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例7と同様にして2.18g(収率81%)の2-([3-(3-t-ブトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)ベンゼンスルホニルアミノ]カルボニル)アミノ)-4-クロロ安息香酸メチル(性状:無色アモルファス,PMR( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.53(9H, s), 3.95(3H, s), 6.46(1H, d), 7.05(1H, d), 7.55(1H, m),



7.57(1H, d), 7.72(1H, m), 7.93(1H, m), 8.04(1H, m), 8.27(1H, s), 8.46(1H, d), 11.05(1H, br)) を得た。

続いて得られた 2.18 g (4.4 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 698 mg (収率 37% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 6.65(1H, d), 7.12(1H, s), 7.25(1H, d), 7.69(1H, d), 7.72(1H, t), 7.87(1H, d), 8.12(2H, q), 8.37(1H, s), 11.64(1H, s)。

製造例 15 : 4 - [ ( 7 - クロロ - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - キナゾ  
リンジオン - 3 - イル ) スルホニル ] サリチル酸 ( 化  
合物 15 ) の合成 :

1.0 g (3.66 mmol) の 4 - t - ブトキシカルボニル - 3 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミドと 1.12 g (3.66 mmol) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例 7 と同様にして 1.79 g (収率 100%) の 2 - { [ ( 4 - t - ブトキシカルボニル - 3 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミノ ) カルボニル ] アミノ } - 4 - クロロ安息香酸メチル (性状：無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 1.57(9H, s), 3.87(3H, s), 7.14(1H, d), 7.40-7.45(2H, m), 7.85(1H, d), 7.92(1H, d), 8.32(1H, d), 10.13(1H, s), 10.82(1H, s)) を得た。

続いて得られた 1.78 g (3.66 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 370 mg (収率 25% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 7.13(1H, s), 7.26(1H, d), 7.69(1H, d), 7.87(1H, d), 8.01(1H, d), 11.67(1H, s)。

製造例 16 : 4 - [ ( 7 - クロロ - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - キナゾ  
リンジオン - 3 - イル ) スルホニル ] サリチル酸 モ  
ノナトリウム塩 ( 化合物 16 ) の合成 :

50 mg (0.13 mmol) の化合物 15 を約 1 ml の THF に懸濁して 126  $\mu$ l の 1N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。溶液が均一になったことを確認して 30 ml の水を加え、凍結乾燥してアモルファス状の標題化合物 52 mg を定量的に得た。性状：無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm, CD<sub>3</sub>OD) : 7.11 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.92 (1H, d), 8.03 (1H, d)。

製造例 17 : 4 - [ (7 - クロロ - 2, 4 (1H, 3H) - キナゾ  
リンジオン - 3 - イル) スルホニル] アントラニル酸  
(化合物 17) の合成 :

2.84 g (6.99 mmol) の 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - t - ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 2.67 g (6.99 mmol) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 8 と同様にして 3.74 g (収率 77%) の 2 - { [ (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - t - ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミノ) カルボニル] アミノ } - 4 - クロロ安息香酸ベンジルエステル (性状：無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.54 (9H, s), 5.19 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.05 (1H, m), 7.34-7.58 (10H, m), 7.60 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.50 (1H, br), 8.62 (1H, s), 10.00 (1H, br), 10.41 (1H, s)) を得た。

続いて得られた 3.74 g (5.39 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 690 mg (収率 30% : 2 工程) の 4 - [ (7 - クロロ - 2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン - 3 - イル) スルホニル] アントラニル酸 t - ブチルエステルとし、これを同様の脱ブチル化反応を行なうことにより、503 mg (収率 84%) の標題化合物を得た。性状：無色結晶、融点：>200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.59

(1H, s), 7.87(1H, d), 7.89(1H, d), 11.62(1H, s).

製造例 18 : 4 - [ ( 7 - クロロ - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - キナゾ  
リンジオン - 3 - イル ) スルホニル ] アントラニル酸  
モノナトリウム塩 ( 化合物 18 ) の合成 :

50 mg ( 0 . 13 mmol ) の化合物 17 を約 1 ml の THF に懸濁して  
126  $\mu$  l の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。溶液が均一  
になったことを確認して 30 ml の水を加え、凍結乾燥してアモルファ  
ス状の標題化合物 52 mg を定量的に得た。性状 : 無色アモルファ  
ス, P M R (  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$  ) : 7.11-7.22 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.  
83 (1H, d), 7.91 (1H, d) .

製造例 19 : 3 - ( 4 - ヒドロキシベンゼンスルホニル ) - 7 - ク  
ロロ - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - キナゾリンジオン ( 化  
合物 19 ) の合成 :

1 . 50 g ( 7 . 03 mmol ) の 4 - アリルオキシベンゼンスルホ  
ニルイソシアナートと 1 . 2 g ( 7 . 03 mmol ) の 4 - クロロアン  
トラニル酸から製造例 5 と同様にして 1 . 5 g ( 収率 53 % ) の 3  
- ( 4 - アリルオキシベンゼンスルホニル ) - 7 - クロロ - 2 , 4  
( 1 H , 3 H ) - キナゾリンジオンを得た。このうち 500 mg ( 1  
. 27 mmol ) から同様に 405 mg の標題化合物 ( 収率 90 % ) を得  
た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C ( 分解 ), P M R (  $\delta$  ppm, DMS  
O- $d_6$  ) : 6.98 (2H, d), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.00  
(2H, d), 11.25 (1H, br) .

製造例 20 : 4 - [ ( 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - キナゾリンジオン -  
3 - イル ) スルホニル ] サリチル酸 ( 化合物 20 ) の  
合成 :

618 mg ( 2 . 26 mmol ) の 4 - t - ブトキシカルボニル - 3 -  
ヒドロキシベンゼンスルホンアミドと 613 mg ( 2 . 26 mmol ) の

2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルエステルから製造例 17 と同様にして 792 mg (収率 78%) の 2- { [ (4-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸メチル (性状: 無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.60 (9H, s), 3.97 (3H, s), 7.09 (1H, t), 7.49-7.52 (2H, m), 7.65 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 8.33 (1H, d), 10.98 (1H, s), 11.18 (1H, s)) を得た。

続いて得られた 790 mg (1.75 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 100 mg (収率 8%: 3 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.13 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.63-7.69 (3H, m), 7.87 (1H, d), 8.01 (1H, d), 11.57 (1H, s)。

製造例 21: 5- [ (7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] サリチル酸 (化合物 21) の合成:

320 mg (1.17 mmol) の 3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドと 447 mg (1.17 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 17 と同様にして 611 mg (収率 93%) の 2- { [ (3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ) カルボニル] アミノ } -4-クロロ安息香酸ベンジルエステル (性状: 無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.62 (9H, s), 5.35 (2H, s), 7.01-7.05 (2H, m), 7.37-7.41 (5H, m), 7.96 (1H, d), 8.10 (1H, dd), 8.46-8.48 (2H, m), 10.99 (1H, s), 11.66 (1H, s)) を得た。

続いて得られた 611 mg (1.09 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 114 mg (収率 33%: 3 工程) の標題化合物を得

た。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR（ $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ）：7.11(1H, s), 7.19(1H, d), 7.24(1H, d), 7.86(1H, d), 8.20(1H, d), 8.56(1H, s), 11.57(1H, s).

製造例 22：3-（3-アセタミド-4-メトキシベンゼンスルホニル）-7-クロロ-2, 4（1H, 3H）-キナゾリンジオン（化合物 22）の合成：

500 mg（2.19 mmol）の3-アセタミド-4-メトキシベンゼンスルホンアミドと836 mg（2.19 mmol）の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例8と同様にして812 mg（収率70%）の2-〔〔（3-アセチルアミノ-4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ）カルボニル〕アミノ〕-4-クロロ安息香酸ベンジルエステル（性状：無色アモルファス、PMR（ $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ）：2.12(3H, s), 3.93(3H, s), 5.36(2H, s), 7.20(1H, d), 7.24(1H, d), 7.36-7.48(5H, m), 7.69(1H, d), 7.96(1H, d), 8.24(1H, s), 8.67(1H, s), 9.39(1H, s), 10.25(1H, s), 12.11(1H, br))を得た。

続いて得られた611 mg（1.09 mmol）のスルホニルウレア体から同様にして250 mg（収率39%：2工程）の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR（ $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ）：2.12(3H, s), 3.95(3H, s), 7.12(1H, s), 7.23(1H, d), 7.30(1H, d), 7.85(1H, d), 7.89(1H, d), 8.80(1H, s), 9.42(1H, s), 11.59(1H, br).

製造例 23：3-（3-アミノ-4-メトキシベンゼンスルホニル）-7-クロロ-2, 4（1H, 3H）-キナゾリンジオン（化合物 23）の合成：

400 mg（1.40 mmol）の3-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシベンゼンスルホンアミドと533 mg（1.40 mmol）

) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 17 と同様にして 86 mg (収率 16% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 3.81 (3H, s), 7.26-7.37 (5H, m), 7.77 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.94 (1H, d), 11.73 (1H, s).

製造例 24 : 7-クロロ-3-(4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 24) の合成:

500 mg (1.89 mmol) の 4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホンアミドと 722 mg (1.89 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 8 と同様にして 888 mg (収率 83%) の 2-([ (4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノ) ベンゼンスルホニルアミノ] カルボニル) アミノ)-4-クロロ安息香酸ベンジルエステル (性状: 無色アモルファス, PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 2.12 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.36-7.48 (5H, m), 7.69 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.25 (1H, s), 12.11 (1H, br)) を得た。

続いて得られた 880 mg (1.55 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 620 mg (収率 85% : 2 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 3.04 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.10 (1H, s).

製造例 25 : 4-[ (7-クロロ-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル]-1-ヒドロキシ-2-ナフチル酸 (化合物 25) の合成:

323 mg (1.00 mmol) の 3-tert-ブトキシカルボニル-4-

ヒドロキシー-1-ナフタレンスルホンアミドと381mg(1.00 mmol)の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例17と同様にして447mg(収率73%)の4-({[(2-ベンジロキシカルボニル-5-クロロアニリノ)カルボニル]アミノ}スルホニル)-1-ヒドロキシー-2-ナフタレンカルボン酸-tert-ブチルエステル(性状:無色アモルファス、PMR( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 1.66(9H, s), 5.34(3H, s), 6.98(1H, d), 7.35-7.48(5H, m), 7.66(1H, m), 7.81(1H, m), 7.89(1H, d), 8.37(2H, m), 8.44(1H, s), 8.71(1H, d), 10.02(1H, br), 12.52(1H, br))を得た。

続いて得られた445mg(0.72 mmol)のスルホニルウレア体から同様にして56mg(収率18%:3工程)の標題化合物を得た。性状:無色結晶, 融点:>200°C(分解), PMR( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.08(1H, s), 7.20(1H, d), 7.63(1H, t), 7.77(1H, t), 7.84(1H, d), 8.42(1H, d), 8.51(1H, d), 8.75(1H, s), 11.57(1H, s)。

製造例26: 5-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]アントラニル酸  
(化合物26)の合成:

834mg(2.05 mmol)の4-ベンジロキシカルボニルアミノ-3-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと783mg(2.05 mmol)の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例17と同様にして1.18g(収率83%)の2-({[(4-ベンジロキシカルボニルアミノ-3-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホニルアミノ)カルボニル]アミノ}-4-クロロ安息香酸ベンジルエステル(性状:無色アモルファス、PMR( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.56(9H, s), 5.22(2H, s), 5.37(2H, s), 7.04(1H, dd), 7.33-7.42(10H, m), 7.97(1H

, d), 8.14(1H, d), 8.45(1H, d), 8.60(1H, d), 8.65(1H, d), 11.01(1H, s), 11.11(1H, s))を得た。

続いて得られた1.17g(1.69mmol)のスルホニルウレア体から同様にして404mg(収率60%:3工程)の標題化合物を得た。性状:無色結晶,融点:>200℃(分解),PMR( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ):6.89(1H, d), 7.11(1H, s), 7.23(1H, d), 7.85(1H, d), 7.98(1H, d), 8.51(1H, s), 11.51(1H, s)。

製造例27:4-[(7-メトキシ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]アントラニル酸(化合物27)の合成:

500mg(1.23mmol)の3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-*t*-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと460mg(1.22mmol)の4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例17と同様にして15mg(収率3.1%:4工程)の標題化合物を得た。性状:無色結晶,融点:>200℃(分解),PMR( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ):3.82(3H, s), 6.58(1H, s), 6.80(1H, d), 7.16(1H, d), 7.56(1H, s), 7.80(1H, d), 7.90(1H, d), 11.49(1H, s)。

製造例28:( $\pm$ )-7-[(7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]-2-オキソ-1H,3H-キノリン-3-カルボン酸(化合物28)の合成:

400mg(1.23mmol)の( $\pm$ )-3-*t*-ブトキシカルボニル-2-オキソ-1H,3H-キノリン-7-スルホンアミドと468mg(1.23mmol)の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例17と同様にして649mg(収率86%)の8-({[ (2-ベンジルオキシカルボ



ニル-5-クロロアニリノ)カルボニル]アミノ}スルホニル)-  
2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボ  
ン酸 t-ブチルエステル (性状: 無色アモルファス、PMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.32(9H, s), 3.18-3.30(2H, m), 3.54(1H, m), 5.35(2H, s), 6.85(1H, m), 7.00(1H, m), 7.35-7.39(5H, m), 7.87-7.96(3H, m), 8.47(1H, m), 8.78(1H, br), 10.92(1H, br)) を得た。

続いて得られた 640 mg (1.04 mmol) のスルホニルウレア体  
から同様にして 258 mg (収率 55%: 3 工程) の標題化合物を得  
た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 3.23-3.31(2H, m), 3.59(1H, t), 7.07(1H, d), 7.12(1H, s),  
7.25(1H, d), 7.86(1H, d), 7.96(1H, d), 7.98(1H, d), 10.84(1H, s),  
11.60(1H, s)。

製造例 29: (±)-6-[(7-クロロ-2, 4-(1H, 3H)-  
キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]-3-  
オキソ-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸  
(化合物 29) の合成:

300 mg (0.91 mmol) の (±)-2-t-ブトキシカルボニ  
ル-3-オキソ-1, 4-ベンゾオキサジン-6-スルホンアミド  
と 349 mg (0.91 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカ  
ルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 17 と同様に  
して 417 mg (収率 74%) の 5-({[(2-ベンジルオキシカ  
ルボニル-5-クロロアニリノ)カルボニル]アミノ}スルホニル  
) -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジ  
ン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル (性状: 無色アモルファス  
、PMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.29(9H, s), 5.37(2H, s), 5.42(2H,  
s), 7.19-7.26(2H, m), 7.37-7.57(7H, m), 7.97(1H, d), 8.25(1H, d)  
, 10.27(1H, s), 11.25(1H, s), 12.22(1H, br)) を得た。

続いて得られた 417 mg (0.68 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 100 mg (収率 32% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 5.47(1H, s), 7.11(1H, s), 7.24(1H, d), 7.29(1H, d), 7.76(1H, s), 7.78(1H, d), 7.86(1H, d), 11.25(1H, s), 11.62(1H, s)。

製造例 30 : 4 - [ (7 - ヒドロキシ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 3 - イル) スルホニル] アントラニル酸 (化合物 30) の合成 :

620 mg (1.53 mmol) の 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - t - ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 550 mg (1.51 mmol) の 4 - ヒドロキシ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 17 と同様にして 25 mg (収率 4% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 6.48(1H, s), 6.61(1H, d), 7.14(1H, d), 7.51(1H, s), 7.70(1H, d), 7.90(1H, d), 10.80(1H, s), 11.39(1H, s)。

製造例 31 : 4 - [ (7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 3 - イル) スルホニル] - 2 - N - プロピオニルアントラニル酸 (化合物 31) の合成 :

840 mg (1.86 mmol) の化合物 17 を 8 ml の 1 , 4 - ジオキサンに溶解し 240  $\mu$ l (2.79 mmol) の塩化プロピオニルを滴下した後、60℃で一晩攪拌した。反応液に過剰の水を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を洗浄、乾燥、濃縮して 4 - [ (7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 3 - イル) スルホニル] - 2 - N - プロピオニルアントラニル酸 t - ブチルエステルの粗生成物とした。得られた粗生成物を 3 ml のトリフルオロ酢酸中、室温で 1 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮して粗生

成物を得、ジエチルエーテルで洗浄して 400 mg (収率 48% : 2 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 1.10 (3H, t), 2.45 (2H, dd), 7.11 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.17 (1H, d), 9.18 (1H, s), 11.07 (1H, s), 11.63 (1H, s).

製造例 32 : 4 - [ ( 6 - クロロ - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - キナゾ  
リンジオン - 3 - イル ) スルホニル ] アントラニル酸  
(化合物 32) の合成 :

300 mg (0.74 mmol) の 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - t - ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 310 mg (0.81 mmol) の 5 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 17 と同様にして 75 mg (収率 26% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 7.13-7.20 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.90 (1H, d), 11.68 (1H, s).

製造例 33 : 4 - [ ( 7 - クロロ - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - キナゾ  
リンジオン - 3 - イル ) スルホニル ] - 2 - N - メタ  
ンスルホニルアントラニル酸 (化合物 33) の合成 :

200 mg (0.44 mmol) の化合物 17 から製造例 3 と同様にして 81 mg の 4 - [ ( 7 - クロロ - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - キナゾリンジオン - 3 - イル ) スルホニル ] - 2 - N - メタンスルホニルアントラニル酸 t - ブチルエステルを得、これを用いて同様の脱ブチル化反応を行ない、53 mg (収率 25% : 2 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.24 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.85-7.91 (2H, m), 8.23 (1H, d), 8.39 (1H, s), 11.05 (1H, br), 11.70 (1H, s).

製造例 3 4 : 3 - ( 3 - アミノベンゼンスルホニル ) - 7 - クロロ  
- 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) キナゾリンジオンメタンスル  
ホン酸塩 ( 化合物 3 4 ) の合成 :

2 . 1 5 g ( 6 . 1 0 mmol ) の化合物 1 2 を 6 5 ml の T H F に溶解し、0 . 4 ml のメタンスルホン酸を滴下した。この溶液に 2 0 0 ml のエーテルを加えて析出した沈殿を濾取して、2 . 5 9 g ( 収率 9 5 % ) の標題化合物を得た。性状：無色アモルファス、P M R (  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$  ) : 2.35 (3H, s), 6.98 (1H, d), 7.12 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.34 (2H, s), 7.43 (1H, m), 7.86 (1H, s), 11.64 (1H, s).

実施例 1 : 被検化合物のキマーゼ阻害活性の検討

ヒト心臓キマーゼは、浦田らの方法 ( J. Biol. Chem., 1990, 265, 22348 ) に従って精製した。本発明の化合物のキマーゼに対する阻害活性は、以下の様に測定した。精製した酵素溶液を 0 . 1 M トリスー塩酸緩衝液 ( p H = 7 . 5 ) 、1 M 塩化ナトリウム、および 0 . 0 1 % T r i t o n X - 1 0 0 で適当な濃度に希釈して酵素溶液とし、S u c - A l a - A l a - P r o - P h e - M C A ( ペプチド研 ) の 1 0 m M ジメチルスルホキシド ( 以下 D M S O と略す ) 溶液を、使用時に 0 . 1 M トリスー塩酸、1 M 塩化ナトリウム、0 . 0 1 % T r i t o n X - 1 0 0 で 2 0 倍希釈して基質溶液とした。

5  $\mu$  l の被検試料の D M S O 溶液に 3 0  $^{\circ}$  C で保温した酵素溶液 7 5  $\mu$  l を混合し、3 0  $^{\circ}$  C で 1 0 分間ブレインキュベーションを行った。その後、被検試料・酵素混合溶液に 3 0  $^{\circ}$  C で保温した基質溶液 2 0  $\mu$  l を混合し、3 0  $^{\circ}$  C でインキュベーションを行った。1 0 分後、3 0 % 酢酸 5 0  $\mu$  l を加えて酵素反応を停止し、生成した A M C の量を蛍光光度計を用いて定量した。同時に被検試料に代えて 5  $\mu$  l の D M S O を加えて同時に反応を行い、盲検とした。キマーゼ

阻害活性を盲検の値を基準に算出し、さらに阻害率、50%阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) を算出した。

代表的な化合物について、その  $IC_{50}$  値を表 1 に示す。

表 1

製造例番号	$IC_{50}$ 値 ( $\mu M$ )	$t_{1/2}$ (分)
1	0.36	78
2	0.14	175
8	0.035	29
10	0.17	167
12	0.44	249
13	0.3	97
16	0.84	> 240
17	0.14	260
18	0.14	103
21	0.34	—
22	0.3	104
24	0.32	79
27	4.0	263
29	1.7	> 240
32	1.5	74
34	0.36	709

#### 実施例 2 : ヒト血漿中での安定性試験

ヒト血漿を 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 ( $pH = 7.2$ ) で 2 倍に希釈して試験用血漿液とし、被検試料は 1 mM 濃度の DMSO 溶液とした。

2  $\mu l$  の被検試料 DMSO 溶液に 37  $^{\circ}C$  で保温した上記 2 倍希釈

血漿液 198  $\mu$ l を加えて攪拌し、37℃でインキュベーションした。0、5、15分後に被検試料・血漿混合液にアセトニトリル 800  $\mu$ l を混合して除蛋白し、遠心操作（12000 rpm, 1分間）により得た上清を蒸留水で2倍希釈してHPLC分析により被検試料の未変化体を定量した。

血漿からの回収率は当該被検試料のDMSO標準溶液での検量線をもとに各時間の回収率を計算して代用し、血漿中半減期（ $t_{1/2}$ ）は各時間の回収率より指数回帰分析を行って算出した。代表的な化合物の血漿中半減期（ $t_{1/2}$ ）を表1に示す。

### 実施例3：大動脈脂質沈着モデルの構築

高コレステロール食により誘発した大動脈脂質沈着モデルを構築した。すなわち、体重100-130gの8週齢オスGolden Syrianハムスター（KBT Oriental Co.）に高コレステロール食（脂肪5.1%、コレステロール0.075%を含む標準齧歯類餌（KBT Oriental Co.）に0.5%のコレステロールと10%のココナツ油（KBT Oriental Co.）を添加）を12週間与えることにより大動脈の脂質沈着を誘導した。なお、同期12週間標準齧歯類餌を与えた群を対照群とした。

高コレステロール食開始12週めに末梢血中の総コレステロール、低密度リポタンパク（LDL）コレステロール、および高密度リポタンパク（HDL）コレステロールレベルを測定するとともに、大動脈のキマーゼ様活性を測定した。キマーゼ様活性は、Ang Iを基質として測定し、キモスタチンによって阻害される活性からアプロチニンによって阻害される活性を差し引くことにより算出した（M.Akasu, et al., Hypertension 32, 514-20, 1998, M.Ihara, et al., Hypertension 33, 1399-405, 1999）。

大動脈の脂質沈着の評価は、高コレステロール食開始12週後に

大動脈を採取し、病理組織学的な解析により行なった。すなわち、上行大動脈を心臓との接合部から中間部まで除去し、氷冷した食塩水で洗浄後、大動脈弁膜尖（大動脈尖部）（aortic cusp）領域を含む長さ 3 – 5 mm のセグメントを用い、Tissue-Tek O.C.T. Compound (Miles Inc.) で 6  $\mu$ m の凍結切片を作製した。作製した切片は 10 %ホルマリンで 10 分間固定し、蒸留水で洗浄した後、Oil red O 溶接 (Muto Pure Chemicals) を用いて 60 °C で 5 分間染色した。

その後、60 % イソプロパノールおよび蒸留水で洗浄し、さらにヘマトキシリンで 2 分間対抗染色し、1 / 4 飽和 LiCO<sub>3</sub> で洗浄した後、脂質沈着の評価を行った。評価は、顕微鏡による観察を行うとともに、組織像写真の脂質沈着領域（Oil red O でオレンジ色に染色された領域）の面積を NIH Image ソフトウェア ver. 1.61 を用いて測定することにより定量化を行った。

結果：

当該大動脈脂質沈着モデルの大動脈では内膜領域において顕著な脂質の沈着が認められた。本モデル（n = 6）では対照群（n = 6）に比べ、大動脈弁膜尖（大動脈尖部）（aortic cusp）領域での脂質沈着面積が著しい増加が観察された（図 1）。

また、本モデルは、対照群に比し、血漿中総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールレベルが有意に上昇した（それぞれの値は、 $4.16 \pm 0.36$  vs.  $12.59 \pm 1.01$  mmol/L、 $1.15 \pm 0.26$  vs.  $5.48 \pm 0.67$  mmol/L 及び  $1.86 \pm 0.08$  vs.  $3.62 \pm 0.10$  mmol/L、各 n = 6、p < 0.01）。

さらに本モデルでは、対照群と比較して大動脈のキマーゼ様活性が有意に上昇した（それぞれ、 $19.2 \pm 2.6$  vs.  $9.3 \pm 1.2$  nmol/min / gwet tissue、各 n = 6、p < 0.01）。

上記の総コレステロールおよびLDLコレステロールレベルと、キマーゼ様活性との相関性を調べたところ、正の相関があることが認められた（図2）。

以上より、キマーゼが、高濃度のコレステロールに暴露された結果生じる脂質沈着に関与することが示された。

#### 実施例4：ヒトキマーゼを高発現するトランスジェニックマウス（Tg）の作製

既に記載されている方法（続生化学実験講座1、遺伝子研究法II、日本生化学会編）に従い、ヒトキマーゼを高発現するトランスジェニック（Tg）マウスを作製した。すなわち、ヒトキマーゼをコードするcDNA（J Biol Chem 266, 17173, 1991）をニワトリβアクチンプロモーター及びサイトメガロウイルス前初期遺伝子エンハンサーの制御下においたトランスジーンを作製した。交尾翌日の受精卵を雌マウスの卵管より採取し、細いガラスピペットを用いて上記トランスジーン溶液を受精卵の雄性前核に注入した。これらの受精卵を偽妊娠雌マウスの卵管に15～30個移植し、約20日後に自然分娩または帝王切開により出生させた。生まれたマウスを飼育し、約4週齢で尾部の一部からDNAを抽出し、サザンブロット法（Current Protocols in Molecular Biology, Wiley）により、導入遺伝子DNAの存在を検索した。Tgマウスの各組織におけるヒトキマーゼの発現はノーザンブロット法およびウエスタンブロット法によって調べた。

結果：

得られたTgマウスを自然交配により子孫（F1）マウスを得たところ、ヒトキマーゼを発現するホモ（homozygous）Tgマウスは致死であった。一方、正常に生まれたヘテロ（heterozygous）Tgマウスに関し、ヒトキマーゼの発現をノーザンブロット法およびウ



エスタンプロット法によって調べた結果、心臓、血管、皮膚、肝臓、肺、脳でその発現が確認された ( $n = 3$ )。これらの T g マウスの体重は対照マウス (同腹仔の野生型) に比較して若干軽く (雄で 87%、雌で 80%、各  $n = 6$ )、乏毛を呈していた。また白血球増多が認められた (対照マウスが  $7700 \pm 2200 \mu l$  [ $n = 15$ ] であるのに対して T g マウスでは  $13300 \pm 3600 \mu l$  [ $n = 14$ ]、 $p < 0.001$ ,  $t$ -test)。一方、T g マウスの 12 週齢における血圧は対照マウスと同程度であった (T g マウス及び対照マウスで各々、 $116 \pm 15 \text{ mmHg}$  [ $n = 10$ ]、 $108 \pm 9 \text{ mmHg}$  [ $n = 10$ ])。

#### 実施例 5 : ヒトキマーゼ T g マウスに対する高コレステロール食の効果

実施例 4 で作製したヒトキマーゼ T g マウス (各 8 週例) に対する高コレステロール食の効果を検討した。高コレステロール食の作製と大動脈の脂質沈着の評価及び大動脈におけるキマーゼ活性の測定は後記実施例 6 に記載した方法により実施した。

結果 :

実施例 4 で作製したヒトキマーゼ T g マウス及び対照マウスの大動脈内のキマーゼ活性を測定したところ、T g マウスで有意に高い値を示した (図 3、 $n = 6$ 、 $p < 0.05$ ,  $t$ -test)。また、T g マウス及び対照マウス (各 8 週齢) に対して高コレステロール食を与え、12 週後において大動脈の脂質沈着の程度を調べた結果、ヒトキマーゼ T g マウスでは雌雄に関わらず脂質沈着面積の有意な増加が認められた (図 4、 $n = 3$ )。

ヒトキマーゼを過剰発現させたトランスジェニックマウスに高コレステロール食を与えた時に、対照マウスでは見られなかった血管の脂質沈着が観察され、血管の脂質沈着に対するキマーゼ阻害剤の

有効性が示唆された。

#### 実施例 6：大動脈脂質沈着モデルにおけるキマーゼ阻害剤の脂質沈着阻害作用

実施例 3 と同様にして、大動脈脂質沈着モデルを作成し、高コレステロール食群とした ( $n = 6$ )。また、12 週間標準嚙歯類餌を与えた群を対照群とした ( $n = 6$ )。高コレステロール食群と同様の食餌及び製造例 18 で得られた化合物 (化合物 18) を  $100 \text{ mg/kg/day}$  の用量で同期連日 12 週間経口投与した群を、被検化合物投与群 ( $n = 6$ ) とした。

キマーゼ阻害剤の脂質沈着阻害作用は、高コレステロール食開始 12 週後に大動脈を採取し、病理組織学的な解析により脂質沈着を評価した。すなわち、上行大動脈を心臓との接合部から中間部まで除去し、氷冷した食塩水で洗浄後、大動脈弁膜尖 (大動脈尖部) (aortic cusp) 領域を含む長さ 3 – 5 mm のセグメントを用い、Tissue-Tek O.C.T. Compound (Miles Inc.) で  $6 \mu\text{m}$  の凍結切片を作製した。作製した切片は 10 % ホルマリンで 10 分間固定し、蒸留水で洗浄した後、Oil red O 溶接 (Muto Pure Chemicals) を用いて  $60^\circ\text{C}$  で 5 分間染色した。

その後、60 % イソプロパノールおよび蒸留水で洗浄し、さらにヘマトキシリンで 2 分間対抗染色し、1 / 4 飽和 LiClO<sub>4</sub> で洗浄した後、脂質沈着の評価を行った。評価は、顕微鏡による観察を行うとともに、組織像写真の脂質沈着領域 (Oil red O でオレンジ色に染色された領域) の面積を NIH Image ソフトウェア ver. 1.61 を用いて測定することにより定量化を行った。

結果：

高コレステロール食開始 12 週間後の大動脈弁膜尖 (大動脈尖部) (aortic cusp) の顕微鏡観察において、高コレステロール食を摂

取させたハムスターの大動脈では内膜領域において顕著な脂質の沈着が認められたが、化合物 18 を投与した群の大動脈では脂質の沈着はほぼ完全に消失していた。さらに脂質沈着領域の面積を測定した結果を図 1 に示す。

高コレステロール食を与えたハムスターでは対照群に比べ、大動脈弁膜尖（太動脈尖部）（aortic cusp）領域での脂質沈着面積が著しく増加し、化合物 18 を経口投与することにより、この脂質沈着面積増加は有意に抑制された。

以上、被検化合物投与群では、脂質沈着の病理組織学的所見に改善が見られたことから、キマーゼ阻害剤が血管機能異常を正常化して、血管の脂質沈着が関与する血管機能異常を伴う新疾患の治療に有用であることが示された。

#### 製剤例 1：錠剤の製造

100.0g の化合物 1 を微結晶セルロース 22.5g およびステアリン酸マグネシウム 2.5g と混合し、単発的打錠機にて打錠して、1錠中 200mg の化合物 1 を含有する、直径 9mm、重量 250mg の錠剤を製造した。

#### 製剤例 2：顆粒剤の製造

30g の化合物 1 を乳糖 265g およびステアリン酸マグネシウム 5g とよく混合し、混合物を圧縮整形した後、粉碎、整粒し、篩別して 20～50 メッシュの良好な 10% 顆粒剤を得た。

#### 製剤例 3：直腸座剤の製造

ウイテップゾール H-15（ダイナットノーベル社製）を加温融解し、これに化合物 1 を濃度 12.5mg/ml になるように加えて、均一に混和し、次いでこれを直腸座剤用金型に 2ml ずつ注入し、冷却して、1剤中 25mg の化合物 1 を含有する直腸用座剤を得た。

### 産業上の利用可能性

本発明によれば、キマーゼ阻害剤の血管の脂質沈着抑制作用により、血管機能異常を伴う疾患を有効に予防および／または治療する。

## 請 求 の 範 囲

１．キマーゼ阻害剤を有効成分とする血管の脂質沈着が関与する血管機能異常を伴う疾患の予防または治療薬。

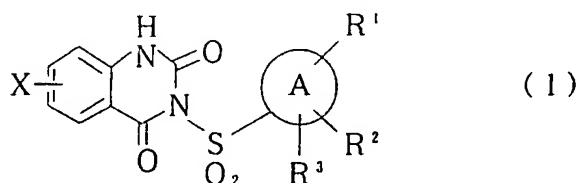
２．血管の脂質沈着が関与する血管機能異常を伴う疾患が、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、アテローム性脳動脈硬化症、脳梗塞、間欠性跛行、下肢の壊疽、腎血管性高血圧症、腎動脈瘤、腎梗塞である請求項１に記載の予防または治療薬。

３．キマーゼ阻害剤が、血管の脂質沈着を抑制する量で配合されてなる血管機能異常を伴う疾患の予防または治療用医薬組成物。

４．血管機能異常を伴う疾患が、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、アテローム性脳動脈硬化症、脳梗塞、間欠性跛行、下肢の壊疽、腎血管性高血圧症、腎動脈瘤、腎梗塞である請求項３に記載の医薬組成物。

５．キマーゼ阻害剤を有効成分とする血管の脂質沈着抑制剤。

６．前記キマーゼ阻害剤が式（１）：



（式中、環 A はアリール環を示し、

R<sup>1</sup> は水酸基、アミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 7～10 の低級アラールキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化さ

れたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換された炭素数 1～4 の低級アルキル基またはカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 2～4 の低級アルキレン基を示し、

$R^2$  および  $R^3$  は同一であるかまたは異り、水素、置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アミノ基、置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基、置換されていてもよい炭素数 7～10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基またはカルボン酸基を示すか、または、

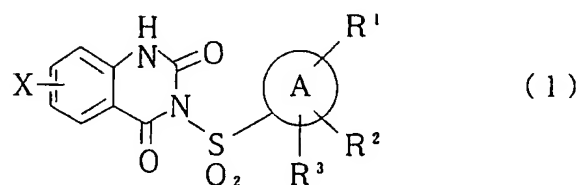
環 A がベンゼン環の場合、 $R^1$  と  $R^2$  はその置換するベンゼン環と一緒にあって、カルボン酸で置換されていてもよい縮合ヘテロ環を形成していてもよく、該縮合ヘテロ環上の炭素原子は、カルボニ

ル基を形成していてもよく、このとき  $R^3$  は前記と同じものを示し、

Xは水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはニトロ基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である、請求項1又は2に記載の予防又は治療剤。

7. 前記キマーゼ阻害剤が式(1)：



(式中、環Aはアリール環を示し、

$R^1$  は水酸基、アミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数7～10の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換された炭素数1～4の低級アルキル基またはカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数2～4の低級アルキレン基を示し、

$R^2$  および  $R^3$  は同一であるかまたは異り、水素、置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アミノ基、置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基、置換されていてもよい炭素数 7～10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基またはカルボン酸基を示すか、または、

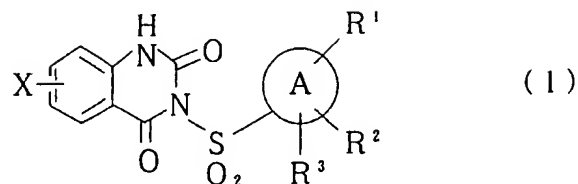
環 A がベンゼン環の場合、 $R^1$  と  $R^2$  はその置換するベンゼン環と一緒にあって、カルボン酸で置換されていてもよい縮合ヘテロ環を形成していてもよく、該縮合ヘテロ環上の炭素原子は、カルボニル基を形成していてもよく、このとき  $R^3$  は前記と同じものを示し、

X は水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはニトロ基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である、請求項 3 又は 4 に記載の医薬組成物。



8. 前記キマーゼ阻害剤が式(1)：



(式中、環Aはアリール環を示し、

R<sup>1</sup> は水酸基、アミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数7～10の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換された炭素数1～4の低級アルキル基またはカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数2～4の低級アルキレン基を示し、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は同一であるかまたは異り、水素、置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、アミノ基、置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキルアミノ基、置換されていてもよい炭素数7～10の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル

化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基またはカルボン酸基を示すか、または、

環 A がベンゼン環の場合、 $R^1$  と  $R^2$  はその置換するベンゼン環と一緒にあって、カルボン酸で置換されていてもよい縮合ヘテロ環を形成していてもよく、該縮合ヘテロ環上の炭素原子は、カルボニル基を形成していてもよく、このとき  $R^3$  は前記と同じものを示し、

X は水素原子、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはニトロ基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である、請求項 5 に記載の脂質沈着抑制剤。

Fig.1

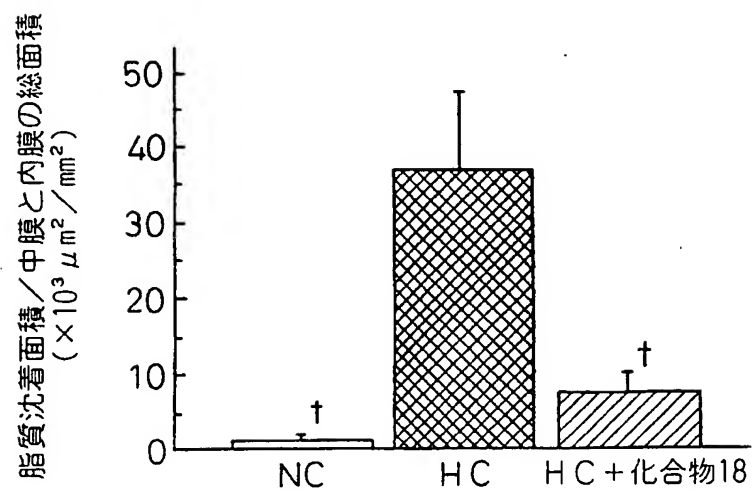
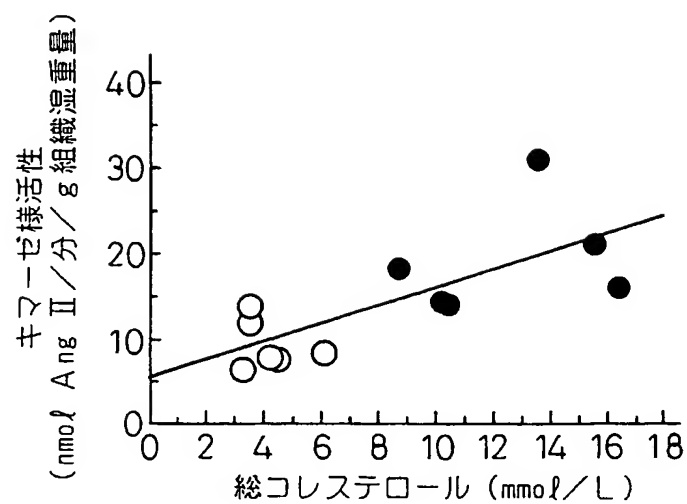


Fig.2

A



B

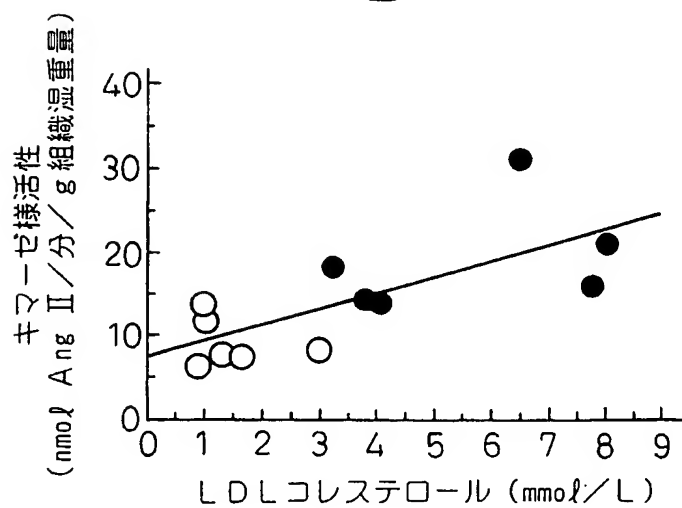


Fig. 3

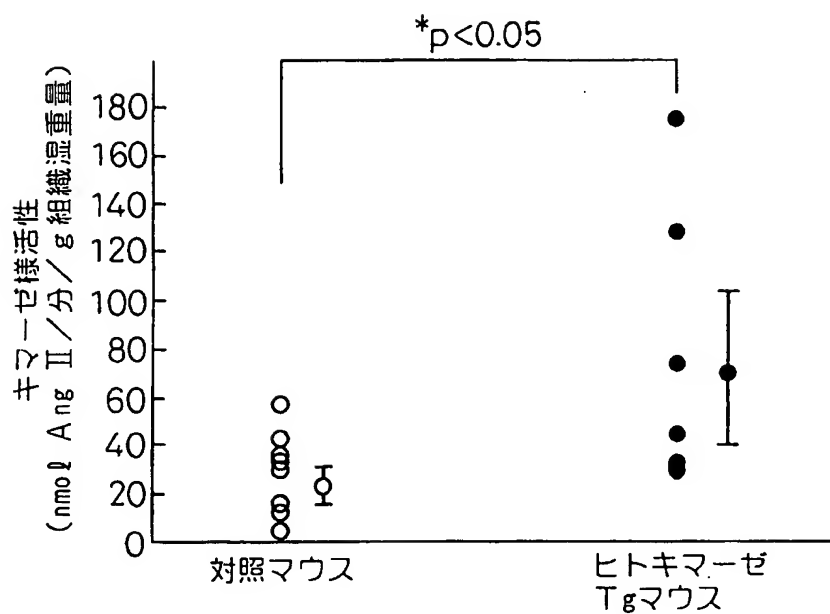
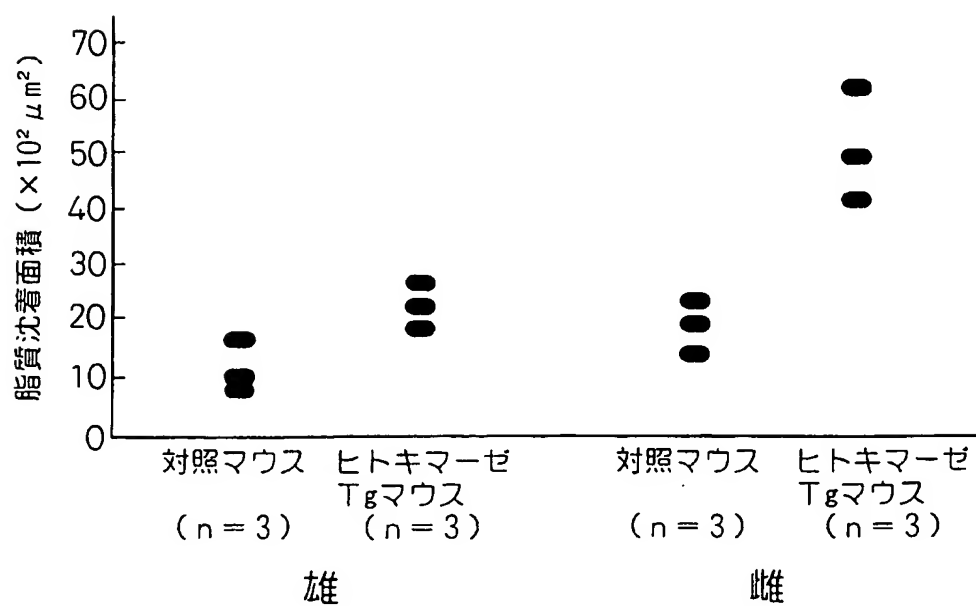


Fig. 4



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07706

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, A61P 9/10 , C07D239/96, C07D401/12,  
C07D413/12, A61K31/517

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, C07D239/96, C07D401/12,  
C07D413/12, A61K31/517

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 795548, A1 (SUNTORY LIMITED), 17 September, 1997 (17.09.97), entire description & WO, 97/11941, A1 & US, 5814631, A	1-8
A	PAANANEN, K. et al., "Proteolysis and Fusion of Low Density Lipoprotein Particles Independently. Strengthen The Binding to Exocytosed Mast Cell Granules" Journal of Biological Chemistry; vol.269 (No.3) pp.2023-2031 (1994)	1-8
A	BULT, H. et al., "Antiatherosclerotic activity of drugs in relation to nitric oxide function" European Journal of Pharmacology; Vol.375 (Issue1-3) pp.157-176; 30 June, 1999 (30.06.99)	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
29 January, 2001 (29.01.01)

Date of mailing of the international search report  
06 February, 2001 (06.02.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> A61K45/00, A61P 9/10, C07D239/96, C07D401/12, C07D413/12, A61K31/517		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> A61K45/00, C07D239/96, C07D401/12, C07D413/12, A61K31/517		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 795548, A1 (SUNTORY LIMITED) 17.9月.1997 (17.09.97) 全文献参照。 & WO, 97/11941, A1 & US, 5814631, A	1-8
A	PAANANEN, K. et al. "Proteolysis and Fusion of Low Density Lipoprotein Particles Independently Strengthen Their Binding to Exocytosed Mast Cell Granules" Journal of Biological Chemistry; vol. 269 (No. 3) p2023-2031 (1994)	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	29.01.01	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	BULT, H. et al. "Antiatherosclerotic activity of drags in relation to nitric oxide function" European Journal of Pharmacology; Vol. 375 (Issue1-3) p157-176 ; 30.6月.1999 (30.06.99)	1 - 4